



ムーンショット目標 9

2050年までに、こころの安らぎや活力を増大することで、
精神的に豊かで躍動的な社会を実現

実施状況報告書

2023 年度版

楽観と悲観をめぐるセロトニン機序解明

宮崎 勝彦

沖縄科学技術大学院大学

神経計算ユニット



1. 当該年度における研究開発プロジェクトの実施概要

(1) 研究開発プロジェクトの概要

神経修飾物質の一つであるセロトニンは将来報酬のための辛抱強さを調節する役割があることが明らかになっている。私たちはセロトニンが目標達成に向けた「楽観・悲観」を調節する働きをしていると考え、本研究では同じ辛抱行動であってもその目的が「喜び」なのか、反対に「苦しみ回避」なのかによってセロトニン神経ネットワークにどのような違いが生じるか、行動課題中マウスの神経活動記録・操作から詳細に調べる。辛抱強さの糧となる楽観、諦めにつながる悲観、これらが生まれる神経メカニズムを明らかにすることで、誰もがみな、自分自身で「人生の困難を乗り越える力」と「こころの活力」を高められる社会の実現を目指す。

(2) 研究開発プロジェクトの実施状況

本研究開発プロジェクトの達成目標は「楽観・悲観と因果関係のある脳内セロトニンサブシステムを明らかにすること」である。令和5年度は、悲観(将来に対する諦め)に注目し、悲観のレベルが変化する報酬獲得・罰回避課題遂行中のマウスから、1. セロトニンサブシステム内の神経活動観察およびセロトニン濃度測定、2. セロトニンサブシステム内での光操作、を行うことで悲観と因果関係のあるセロトニンサブシステムを調べた。具体的には、研究開発項目1課題1では、報酬獲得・罰回避課題遂行中のマウスから背側縫線核セロトニン神経活動をファイバーフォトメトリーによるカルシウムイメージングで観察した。研究開発項目1課題2では、課題遂行中マウスから前頭眼窩野のセロトニン濃度変化をファイバーフォトメトリーで計測した。研究開発項目1課題3では、課題遂行中のマウスから前頭眼窩野および内側前頭前野の神経活動を小型蛍光顕微鏡カメラによるカルシウムイメージングで観察した。研究開発項目2課題1では、課題遂行中のマウスの背側縫線核セロトニン神経活動を光操作により抑制し行動への影響を調べた。研究開発項目2課題2を令和5年度から開始する予定であったが、研究開発項目1課題1の報酬獲得・罰回避課題遂行中マウスの背側縫線核セロトニン神経活動のファイバーフォトメトリー計測を優先的に行ったため、本研究課題は令和6年度から本格的に行う予定である。

(3) プロジェクトマネジメントの実施状況

PM が所属する沖縄科学技術大学院大学では、外部研究資金セクションと PM 支援体制チームを構築している。重要事項の連絡・調整方法として、外部研究資金セクションと定期的な会議(4カ月に1回程度)を行っている。研究開発機関における研究の進捗状況の把握方法として、課題推進者会議を課題推進者が所属する沖縄科学技術大学院大学 神経計算ユニットで毎週行い、進捗状況を皆で把握している。アウトリーチ活動として、古謝玄太那覇副市長および後援会会員らへの研究紹介講演を行った。また、琉球コラソン(ハンドボールチーム)の田場裕也氏(選手兼コーチ)らへの研究紹介講演を行った。広報活動として、ヤクルト広報誌「ヘルシスト」にインタビュー記事が掲載された。また、日経産業新聞と日経電子版の Next Tech 2050 という連載記事に紹介された。

2. 当該年度の研究開発プロジェクトの実施内容

(1) 研究開発項目1:楽観・悲観のセロトニンサブシステムの観察・測定

研究開発課題1:背側縫線核セロトニン神経活動観察

当該年度実施内容:本研究開発課題では、同一マウスに、将来の報酬獲得か罰回避のためにじっと待つか、動き続けるかの報酬獲得・罰回避課題を学習させ、背側縫線核セロトニン神経活動をファイバーフォトメリーと小型蛍光顕微鏡カメラでカルシウムイメージングし、報酬および罰回避にとって特に重要なセロトニン神経回路を特定する。令和5年度は、セロトニン神経細胞選択的にカルシウム指示薬の GCaMP6 を発現させたトランスジェニックマウス(Tph2-GCaMP マウス)の背側縫線核に直径 0.4 mm の光プローブを挿入し、報酬ノーズポーク待機課題中および報酬獲得・罰回避課題中に背側縫線核セロトニン神経が、どのように活動しているかを調べた。将来獲得できるエサの確率と量を変化させるとそれに伴ってセロトニン神経活動が変化することを明らかにした。また、行動の目的が報酬獲得なのか罰回避なのかによってセロトニン神経活動が変化することを明らかにした。

課題推進者:宮崎勝彦(沖縄科学技術大学院大学)

研究開発課題2:投射先でのセロトニン細胞外濃度測定

当該年度実施内容:本研究開発課題では、報酬獲得・罰回避課題遂行中のマウスから、背側縫線核セロトニン神経投射先の前頭眼窩野、内側前頭前野、および扁桃体のセロトニン細胞外濃度変化を測定する。本課題ではアデノ随伴ウイルスを用いてセロトニンセンサーである GRAB5-HT (G protein-coupled receptor (GPCR)-Activation-Based 5-HT sensor)を神経細胞に発現させ、細胞外液中のセロトニン濃度変化を蛍光変化としてファイバーフォトメリーで検出する。令和5年度は、報酬ノーズポーク待機課題中に前頭眼窩野のセロトニン細胞外濃度が、どのように変化しているかを調べた。その結果、報酬待機中に蛍光の増加が見られたが、一方で減少する場合もあり、一貫性のある結果が得られなかった。前頭眼窩野の細胞外セロトニン濃度では、GRAB5-HT の蛍光がほぼ飽和しており、セロトニン濃度変化に対して蛍光がほとんど変化しなかった可能性が示唆された。

課題推進者:宮崎佳代子(沖縄科学技術大学院大学)

研究開発課題3:セロトニン神経投射先での神経活動観察

当該年度実施内容:報酬獲得・罰回避課題遂行中のマウスから、背側縫線核セロトニン神経投射先の前頭眼窩野、内側前頭前野、および扁桃体の神経活動を観察する。本課題ではアデノ随伴ウイルスを用いてカルシウム指示薬である GCaMP7f をそれぞれの領域に発現させ、神経活動をファイバーフォトメリーと小型蛍光顕微鏡カメラでカルシウムイメージングし、報酬および罰回避にとって特に重要なセロトニン神経回路を特定する。令和5

年度は、報酬ノーズポーク待機課題中に前頭眼窩野および内側前頭前野の神経細胞が、どのように活動しているか小型蛍光顕微鏡カメラを用いて観察した。その結果、前頭眼窩野および内側前頭前野では計測した神経細胞のそれぞれ約20%と約10%で報酬待機中に応答することを見出した。

課題推進者:宮崎勝彦(沖縄科学技術大学院大学)

(2) 研究開発項目2:楽観・悲観のセロトニンサブシステムの光操作

研究開発課題1:背側縫線核セロトニン神経光操作による行動変化

当該年度実施内容:研究開発項目1課題1で明らかになった楽観・悲観に対し応答する背側縫線核セロトニン神経活動に注目し、それらの神経活動を報酬獲得・罰回避課題遂行中のマウスから光操作し、行動との因果関係を明らかにする。令和5年度は、悲観に対して応答する背側縫線核セロトニン神経活動に注目し、報酬獲得課題遂行中のマウスのセロトニン神経を光操作し、行動との因果関係を調べた。セロトニン神経細胞選択的に抑制性オプシン ArchT を発現させたトランスジェニックマウス(Tph2-ArchTマウス)の背側縫線核に直径 0.4 mm の光プローブを挿入し、報酬ノーズポーク待機課題での報酬待機中に黄色光刺激でセロトニン神経活動を抑制した時にマウスの報酬待機行動がどのように変化するかを調べた。その結果、セロトニン神経活動を抑制すると報酬待機時間が有意に短くなることが明らかになった。

課題推進者:宮崎佳代子(沖縄科学技術大学院大学)

研究開発課題2:セロトニン神経光操作(興奮・抑制)による神経活動変化

当該年度実施内容:研究開発課題1-3で明らかになった悲観・楽観に対して応答する前頭眼窩野、内側前頭前野、および扁桃体の神経活動に注目し、それらの神経活動が投射されるセロトニン神経によってどのような影響を受けるかを、報酬獲得・罰回避課題遂行中のマウスからセロトニン神経活動を光操作することにより明らかにする。本研究開発課題は令和5年度より行う予定であったが、予定が遅れ令和6年度より開始する。

課題推進者:宮崎勝彦(沖縄科学技術大学院大学)

3. 当該年度のプロジェクトマネジメント実施内容

(1) 研究開発プロジェクトのガバナンス

進捗状況の把握

PM が所属する沖縄科学技術大学院大学では、外部研究資金セクションと PM 支援体制チームを構築している。重要事項の連絡・調整方法として、外部研究資金セクションと定期的な会議(4カ月に1回程度)を行っている。研究開発機関における研究の進捗状況の把握方法として、課題推進者会議を課題推進者が所属する沖縄科学技術大学院大学 神経計算ユニットで毎週行い、進捗状況を皆で把握している。

研究開発プロジェクトの展開

本研究開発プロジェクトの課題推進者は二人とも沖縄科学技術大学院大学に所属しており、課題推進者会議も毎週行っているため、研究開発体制における競争と協働について十分な議論ができています。令和5年度は、研究開発課題の大幅な方向転換や研究開発課題の廃止・追加、およびプロジェクト全体の再構築を実施しなかった。

(2) 研究成果の展開

本研究開発プロジェクトの達成目標は「楽観・悲観と因果関係のある脳内セロトニンサブシステムを明らかにすること」である。楽観(将来報酬に対する確信度)および悲観(将来の罰に対する見積り)をセロトニンサブシステムの神経活動量を指標として定量的に計測可能にすることを目指す。令和5年度は、技術動向調査、市場調査を実施しなかった。また、事業化戦略、グローバル展開戦略等の立案、および技術移転先、将来的な顧客開拓に向けた対応を実施しなかった。

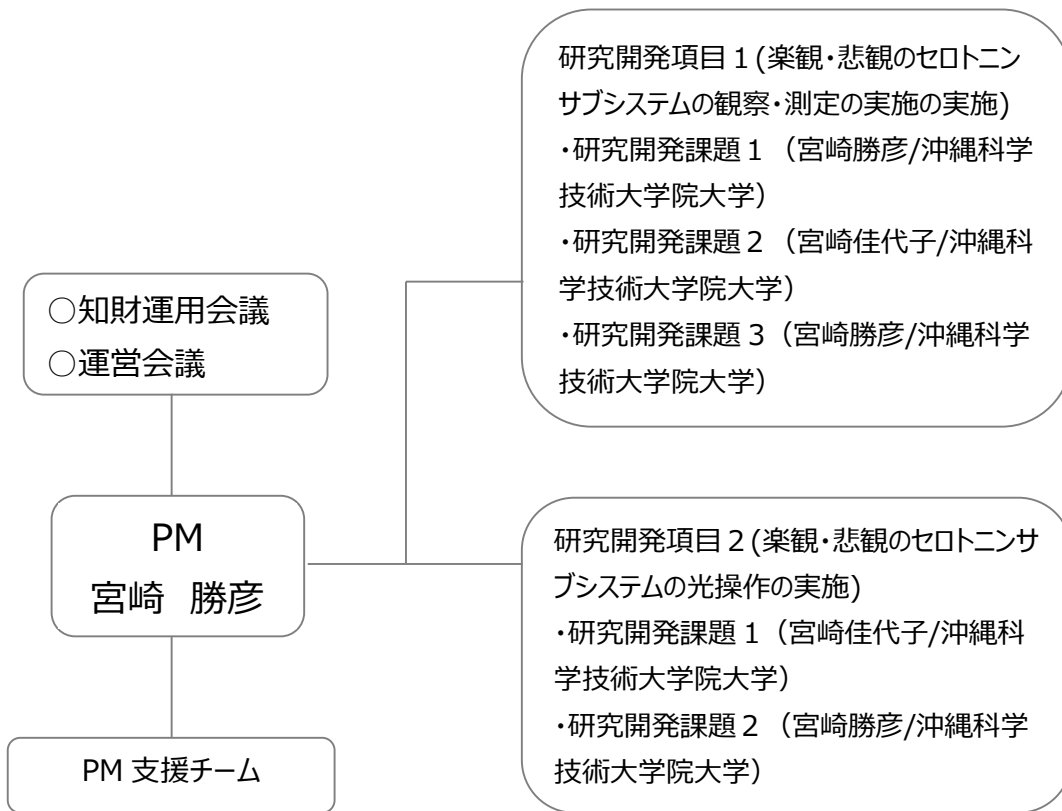
(3) 広報、アウトリーチ

アウトリーチ活動として、古謝玄太郎副市長および後援会会員らへの研究紹介講演を行った(令和5年10月13日)。また、琉球コラソン(ハンドボールチーム)の田場裕也氏(選手兼コーチ)らへの研究紹介講演を行った(令和5年11月2日)。広報活動として、令和5年11月号ヤクルト広報誌「ヘルシスト」にインタビュー記事が掲載された。また、令和5年12月8日に日経産業新聞と日経電子版の Next Tech 2050 という連載記事に掲載された。

(4) データマネジメントに関する取り組み

該当なし

4. 当該年度の研究開発プロジェクト推進体制図



5. 当該年度の成果データ集計

知的財産権件数				
	特許		その他産業財産権	
	国内	国際(PCT含む)	国内	国際
未登録件数	0	0	0	0
登録件数	0	0	0	0
合計(出願件数)	0	0	0	0

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	1	0	1
口頭発表	2	0	2
ポスター発表	0	1	1
合計	1	0	1

原著論文数(※proceedingsを含む)			
	国内	国際	総数
件数	0	0	0
(うち、査読有)	0	0	0

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	0	0	0
書籍	0	0	0
その他	0	0	0
合計	0	0	0

受賞件数		
国内	国際	総数
0	0	0

プレスリリース件数
0

報道件数
2

ワークショップ等、アウトリーチ件数
2